

(案)

農薬評価書

アミノエトキシビニル
グリシン

2013年11月

食品安全委員会農薬専門調査会

目次

| | 頁 |
|------------------------------|----|
| ○ 審議の経緯..... | 3 |
| ○ 食品安全委員会委員名簿..... | 3 |
| ○ 食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿..... | 3 |
| ○ 要約..... | 7 |
| | |
| I. 評価対象農薬の概要..... | 8 |
| 1. 用途..... | 8 |
| 2. 有効成分の一般名..... | 8 |
| 3. 化学名..... | 8 |
| 4. 分子式..... | 8 |
| 5. 分子量..... | 8 |
| 6. 構造式..... | 8 |
| 7. 開発の経緯..... | 8 |
| | |
| II. 安全性に係る試験の概要..... | 9 |
| 1. 動物体内運命試験..... | 9 |
| (1) ラット①..... | 9 |
| (2) ラット②..... | 9 |
| (3) マウス..... | 9 |
| 2. 植物体内運命試験..... | 9 |
| 3. 土壌中運命試験..... | 10 |
| 4. 水中運命試験..... | 10 |
| 5. 土壌残留試験..... | 10 |
| 6. 作物残留試験..... | 10 |
| 7. 一般薬理試験..... | 10 |
| 8. 急性毒性試験..... | 11 |
| 9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験..... | 11 |
| 10. 亜急性毒性試験..... | 11 |
| (1) 90日間亜急性毒性試験(ラット)①..... | 11 |
| (2) 90日間亜急性毒性試験(ラット)②..... | 12 |
| (3) 90日間亜急性毒性試験(マウス)..... | 13 |
| (4) 90日間亜急性毒性試験(イヌ)..... | 13 |
| (5) 21日間亜急性経皮毒性試験(ラット)..... | 13 |
| 11. 慢性毒性試験及び発がん性試験..... | 13 |
| (1) 1年間慢性毒性試験(ラット)..... | 13 |
| (2) 2年間発がん性試験(ラット)..... | 13 |

| | |
|--------------------------|----|
| 1 2. 生殖発生毒性試験..... | 14 |
| (1) 2世代繁殖試験 (ラット) | 14 |
| (2) 発生毒性試験 (ラット) ① | 16 |
| (3) 発生毒性試験 (ラット) ② | 16 |
| (4) 発生毒性試験 (ウサギ) | 16 |
| 1 3. 遺伝毒性試験..... | 16 |
| 1 4. その他の試験..... | 17 |
| (1) 免疫毒性試験 | 17 |
| (2) レポーター遺伝子アッセイ | 17 |
| | |
| Ⅲ. 食品健康影響評価..... | 18 |
| | |
| ・別紙1：代謝物/分解物略称 | 23 |
| ・別紙2：検査値等略称 | 24 |
| ・参照..... | 25 |

<審議の経緯>

| | | | |
|-------|-----|-----|---|
| 2005年 | 11月 | 29日 | 残留農薬基準告示（参照1） |
| 2008年 | 3月 | 11日 | 厚生労働大臣から残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請（厚生労働省発食安第0311002号）、関係書類の接受（参照2～4、6） |
| 2008年 | 3月 | 13日 | 第230回食品安全委員会（要請事項説明） |
| 2009年 | 10月 | 9日 | 第34回農薬専門調査会総合評価第二部会 |
| 2013年 | 5月 | 29日 | 追加資料受理（参照7） |
| 2013年 | 8月 | 23日 | 第27回農薬専門調査会評価第二部会 |
| 2013年 | 9月 | 13日 | 第28回農薬専門調査会評価第二部会 |
| 2013年 | 11月 | 19日 | 第98回農薬専門調査会幹事会 |
| 2013年 | 11月 | 25日 | 第495回食品安全委員会（報告） |

<食品安全委員会委員名簿>

| (2009年6月30日まで) | (2011年1月6日まで) | (2012年6月30日まで) |
|----------------|---------------|----------------|
| 見上 彪（委員長） | 小泉直子（委員長） | 小泉直子（委員長） |
| 小泉直子（委員長代理*） | 見上 彪（委員長代理*） | 熊谷 進（委員長代理*） |
| 長尾 拓 | 長尾 拓 | 長尾 拓 |
| 野村一正 | 野村一正 | 野村一正 |
| 畑江敬子 | 畑江敬子 | 畑江敬子 |
| 廣瀬雅雄** | 廣瀬雅雄 | 廣瀬雅雄 |
| 本間清一 | 村田容常 | 村田容常 |

*：2007年2月1日から

*：2009年7月9日から

*：2011年1月13日から

**：2007年4月1日から

(2012年7月1日から)

熊谷 進（委員長）
佐藤 洋（委員長代理）
山添 康（委員長代理）
三森国敏（委員長代理）
石井克枝
上安平冽子
村田容常

<食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿>

(2008年3月31日まで)

| | | |
|------------|------|--------|
| 鈴木勝士（座長） | 三枝順三 | 西川秋佳** |
| 林 真（座長代理*） | 佐々木有 | 布柴達男 |

赤池昭紀
石井康雄
泉 啓介
上路雅子
臼井健二
江馬 眞
大澤貫寿
太田敏博
大谷 浩
小澤正吾
小林裕子

代田眞理子****
高木篤也
玉井郁巳
田村廣人
津田修治
津田洋幸
出川雅邦
長尾哲二
中澤憲一
納屋聖人
成瀬一郎***

根岸友惠
平塚 明
藤本成明
細川正清
松本清司
柳井徳磨
山崎浩史
山手丈至
與語靖洋
吉田 緑
若栗 忍

* : 2007年4月11日から

** : 2007年4月25日から

*** : 2007年6月30日まで

**** : 2007年7月1日から

(2010年3月31日まで)

鈴木勝士 (座長)
林 眞 (座長代理)
相磯成敏
赤池昭紀
石井康雄
泉 啓介
今井田克己
上路雅子
臼井健二
太田敏博
大谷 浩
小澤正吾
川合是彰
小林裕子
三枝順三***

佐々木有
代田眞理子
高木篤也
玉井郁巳
田村廣人
津田修治
津田洋幸
長尾哲二
中澤憲一*
永田 清
納屋聖人
西川秋佳
布柴達男
根岸友惠
根本信雄

平塚 明
藤本成明
細川正清
堀本政夫
本間正充
松本清司
柳井徳磨
山崎浩史
山手丈至
與語靖洋
義澤克彦**
吉田 緑
若栗 忍

* : 2009年1月19日まで

** : 2009年4月10日から

*** : 2009年4月28日から

(2012年3月31日まで)

納屋聖人 (座長)
林 眞 (座長代理)
相磯成敏
赤池昭紀

佐々木有
代田眞理子
高木篤也
玉井郁巳

平塚 明
福井義浩
藤本成明
細川正清

浅野 哲**
石井康雄
泉 啓介
上路雅子
臼井健二
太田敏博
小澤正吾
川合是彰
川口博明
桑形麻樹子***
小林裕子
三枝順三

田村廣人
津田修治
津田洋幸
長尾哲二
永田 清
長野嘉介*
西川秋佳
布柴達男
根岸友恵
根本信雄
八田稔久

堀本政夫
本間正充
増村健一**
松本清司
柳井徳磨
山崎浩史
山手丈至
與語靖洋
義澤克彦
吉田 緑
若栗 忍

* : 2011年3月1日まで

** : 2011年3月1日から

*** : 2011年6月23日から

(2012年4月1日から)

・幹事会

納屋聖人 (座長)
西川秋佳* (座長代理)
三枝順三 (座長代理**)
赤池昭紀

上路雅子
永田 清
長野嘉介
本間正充

松本清司
吉田 緑

・評価第一部会

上路雅子 (座長)
赤池昭紀 (座長代理)
相磯成敏

津田修治
福井義浩
堀本政夫

山崎浩史
義澤克彦
若栗 忍

・評価第二部会

吉田 緑 (座長)
松本清司 (座長代理)
泉 啓介

桑形麻樹子
腰岡政二
根岸友恵

藤本成明
細川正清
本間正充

・評価第三部会

三枝順三 (座長)
納屋聖人 (座長代理)
浅野 哲

小野 敦
佐々木有
田村廣人

永田 清
八田稔久
増村健一

・評価第四部会

西川秋佳* (座長)
長野嘉介 (座長代理*;
座長**)
山手丈至 (座長代理**)
井上 薫**

川口博明
代田眞理子
玉井郁巳

根本信雄
森田 健

與語靖洋

* : 2013年9月30日まで

** : 2013年10月1日から

<第 27 回農薬専門調査会評価第二部会専門参考人名簿>

小澤正吾

<第 28 回農薬専門調査会評価第二部会専門参考人名簿>

小澤正吾

佐藤 洋

<第 98 回農薬専門調査会幹事会専門参考人名簿>

小澤正吾

西川秋佳

林 真

要 約

植物成長調整剤「アミノエトキシビニルグリシン」(CAS No. 49669-74-1) について、米国及び豪州が行った評価を基に食品健康影響評価を実施した。

食品安全委員会農薬専門調査会は、参照した資料は慢性毒性及び発がん性試験に供した動物種がそれぞれ 1 種であり、日本における試験要求項目に照らし合わせると安全性評価の資料として不足が認められたが、亜急性毒性試験はラット、マウス及びイヌで実施されており、本剤の評価は可能であると判断した。

評価に用いた試験成績は、動物体内運命(ラット及びマウス)、植物体内運命(りんご)、亜急性毒性(ラット、マウス及びイヌ)、慢性毒性(ラット)、発がん性(ラット)、2 世代繁殖(ラット)、発生毒性(ラット及びウサギ)、遺伝毒性の試験成績等である。

各種毒性試験結果から、アミノエトキシビニルグリシン塩酸塩投与による影響は、主に肝臓(門脈周囲性肝細胞空胞化等)及び精巣(萎縮等)に認められた。遺伝毒性は認められなかった。

発がん性試験では、雄ラットで精巣間細胞腺腫、雌ラットで副腎褐色細胞腫の発生頻度増加が認められたが、発生機序は遺伝毒性メカニズムとは考え難く、本剤の評価に当たり閾値を設定することは可能であると考えられた。

ラットを用いた繁殖試験では親動物の雄に精子運動能の低下が認められた。発生毒性試験において、ウサギで奇形(肺葉欠損)が認められた。ラットにおいては催奇形性は認められなかった。

各種試験結果から、農産物中の暴露評価対象物質をアミノエトキシビニルグリシン塩酸塩(親化合物のみ)と設定した。

各試験で得られた無毒性量のうち最小値は、ウサギを用いた発生毒性試験における 0.2 mg/kg 体重/日であったことから、これを根拠とし、慢性毒性及び発がん性試験に供した動物種が各 1 種類であったことを考慮して、安全係数 1,000(種差: 10、個体差: 10、慢性毒性及び発がん性試験の動物種の不足による追加係数: 10) で除した 0.0002 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量(ADI)と設定した。

I. 評価対象農薬の概要

1. 用途

植物成長調整剤

2. 有効成分の一般名

和名：アミノエトキシビニルグリシン

英名：aminoethoxyvinylglycine

3. 化学名

IUPAC

和名：(E)-L-2-[2-(2-アミノエトキシ)ビニル]グリシン

英名：(E)-L-2-[2-(2-aminoethoxy)vinyl]glycine

CAS (No. 49669-74-1)

和名：(2S,3E)-2-アミノ-4-(2-アミノエトキシ)-3-ブテン酸

英名：(2S,3E)-2-amino-4-(2-aminoethoxy)-3-butenoic acid

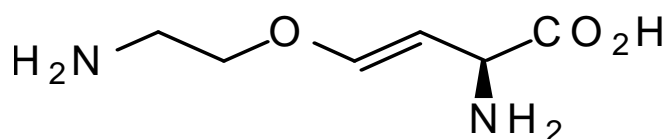
4. 分子式

$C_6H_{12}N_2O_3$

5. 分子量

160.2

6. 構造式



7. 開発の経緯

アミノエトキシビニルグリシン塩酸塩は、アボット社（現バレント・バイオサイエンス社）により開発された土壌微生物由来の植物成長調整剤である。1-アミノシクロプロパンカルボン酸（ACC）合成酵素を阻害し、エチレン生合成の抑制により果実の成長を遅延させ、収穫前落果を防止する。

国内での登録はなく、ポジティブリスト制度導入に伴う暫定基準が設定されている。

なお、基準はアミノエトキシビニルグリシンとして設定されているが、各種試験はアミノエトキシビニルグリシン塩酸塩を用いて実施されている。

II. 安全性に係る試験の概要

米国資料（2004 及び 2005 年）及び豪州資料（2007 年）を基に、毒性に関する主な科学的知見を整理した。（参照 2～4、7）

各種運命試験 [II.1 及び 2] は、アミノエトキシビニルグリシン塩酸塩のグリシン部位の 2 位の炭素を ^{14}C で標識したもの（以下「 $^{14}\text{C-AVG}$ 」という。）を用いて実施された。放射能濃度及び代謝物濃度は、特に断りがない場合は比放射能（質量放射能）からアミノエトキシビニルグリシン塩酸塩に換算した値（mg/kg 又は $\mu\text{g/g}$ ）を示した。代謝物/分解物略称及び検査値等略称は別紙 1 及び 2 に示されている。

米国資料を参照した各種毒性試験 [II.10～14、ただし II.12. (2) 及び 14. (2) を除く。] は、米国テストガイドラインに基づき実施されたことが確認された。

1. 動物体内運命試験

(1) ラット①

ラット（系統、性別及び匹数不明）に単回経口投与（投与量不明）されたアミノエトキシビニルグリシン塩酸塩は、投与後 48 時間で約 50%が吸収され、主に尿中に排泄された。体内では肝臓及び脾臓に同程度分布した。（参照 3）

(2) ラット②

ラット（系統及び匹数不明、雌雄）に、 $^{14}\text{C-AVG}$ を 2.25 又は 50 mg/kg 体重で単回経口投与して、動物体内運命試験が実施された。

吸収は速やかであり、80%TAR 以上が吸収された。排泄半減期は 40～50 時間であった。尿中排泄率は 57～74%、糞中排泄率は 11.4～13.6%であり、主に尿中に排泄された。呼気中排泄率は、2.25 mg/kg 体重投与群で 18～22%、50 mg/kg 体重投与群で 4.8%であった。回収放射能の大部分は代謝物 C、極性物質及び未同定代謝物であり、未変化のアミノエトキシビニルグリシン塩酸塩は少量であった。N-アセチル化体である代謝物 B は 2.25 mg/kg 体重投与群で 1.6～4.3%TAR 検出された。雌雄の排泄及び代謝に定性的な違いはみられなかった。（参照 4）

(3) マウス

マウス（系統、性別及び匹数不明）に単回経口投与（投与量不明）されたアミノエトキシビニルグリシン塩酸塩は、投与後 48 時間で約 60%が吸収され、排泄された。投与後 168 時間では 92%が排泄された。主に尿中に排泄された。体内では主に肝臓（腎臓の 5.5 倍）、脾臓（腎臓の 1.6 倍）及び腎臓に分布し、多様な代謝物に変換された。（参照 3）

2. 植物体内運命試験

1.06 又は 11.4%に調製された $^{14}\text{C-AVG}$ をりんごの果実に、又は 30 ppm の濃度

の溶液を果実を付けた枝の葉に塗布処理し、処理 0、7、14、21 及び 28 日後に果実及び葉を採取して植物体内運命試験が実施された。

塗布処理したりんご果実における放射能分布は表 1 に示されている。

1.06%処理区の果実では、51.5～99.0%TRR が表面洗浄液から検出され、表面洗浄液中の主要成分は未変化のアミノエトキシビニルグリシン塩酸塩（28.7～65.0%TRR）であった。果肉中の未変化のアミノエトキシビニルグリシン塩酸塩は少なく（2%TRR 未満）、主要代謝物は B であり、処理 7 日後に 6.3%TRR（0.44 mg/kg）、28 日後に最大 13.2%TRR（0.50 mg/kg）検出された。B は果皮においても少量（0.9～2.5%TRR）検出された。ほかに 10%TRR を超えて検出された代謝物は認められなかった。

処理葉における総残留放射能濃度は 0.59～2.73 mg/kg、葉面処理した枝から採取された果実中の総残留放射能濃度は 0.002 mg/kg 以下であり、処理葉から果実への移行はほとんどないものと考えられた。（参照 4）

表 1 りんご果実（塗布処理区）における放射能分布

| 処理濃度 (%) | 試料 | 処理後経過日数 | | | | | | | | | |
|----------|-------|---------|-------|------|-------|------|-------|------|-------|------|-------|
| | | 0 | | 7 | | 14 | | 21 | | 28 | |
| | | %TRR | mg/kg | %TRR | mg/kg | %TRR | mg/kg | %TRR | mg/kg | %TRR | mg/kg |
| 1.06 | 表面洗浄液 | 99.0 | 5.58 | 74.2 | 5.21 | 62.8 | 2.88 | 70.2 | 2.89 | 51.5 | 1.96 |
| | 果肉 | 0.4 | 0.02 | 11.2 | 0.79 | 14.3 | 0.65 | 12.3 | 0.51 | 23.7 | 0.90 |
| | 果皮 | 0.6 | 0.04 | 14.5 | 1.02 | 22.9 | 1.05 | 17.5 | 0.72 | 24.9 | 0.95 |
| 11.4 | 表面洗浄液 | - | - | 91.7 | 66.4 | 90.1 | 87.1 | 61.3 | 47.5 | 86.1 | 83.9 |
| | 果肉 | - | - | 4.3 | 3.12 | 6.2 | 5.95 | 17.4 | 13.5 | 8.7 | 8.48 |
| | 果皮 | - | - | 4.0 | 2.87 | 3.8 | 3.62 | 21.3 | 16.5 | 5.2 | 5.04 |

- : 採取されず

3. 土壌中運命試験

土壌中運命試験については、参照した資料に記載がなかった。

4. 水中運命試験

水中運命試験については、参照した資料に記載がなかった。

5. 土壌残留試験

土壌残留試験については、参照した資料に記載がなかった。

6. 作物残留試験

国内において作物残留試験は実施されていない。

7. 一般薬理試験

一般薬理試験については、参照した資料に記載がなかった。

8. 急性毒性試験

アミノエトキシビニルグリシン塩酸塩（原体）のラット及びウサギを用いた急性毒性試験が実施された。結果は表 2 に示されている。（参照 3、4）

表 2 急性毒性試験概要（原体）

| 投与経路 | 動物種 | LD ₅₀ (mg/kg 体重) |
|------|-------------------|-----------------------------|
| 経口 | ラット（雌雄） | 6,480 |
| 経皮 | ウサギ （性別不明） | >2,000 |
| 吸入 | ラット（雌雄） | LC ₅₀ (mg/L) |
| | | 1.13 |
| | ラット（雌雄） （鼻部暴露） | >5.38（雄） >5.08（雌） |

注）いずれも系統及び匹数不明

9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験

ウサギ（系統不明）を用いた眼刺激性試験及び皮膚刺激性試験が実施され、ウサギの眼及び皮膚に対して軽度の刺激性が認められた。

モルモット（系統不明）を用いた皮膚感作性試験が実施され、結果は陰性であった。（参照 3、4）

10. 亜急性毒性試験

（1）90 日間亜急性毒性試験（ラット）①

ラット（系統、性別及び匹数不明）を用いた混餌（原体：0、6、25 及び 125 ppm）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 3 に示されている。

25 ppm 以上投与群で ALT 及び AST の低下が観察されたが、低下であることから毒性影響とは考えられなかった。

本試験において、全投与群の雄で体重増加抑制及び肝細胞空胞化が認められ、25 ppm 以上投与群の雌で肝細胞空胞化等が認められたので、無毒性量は雄で 6 ppm 未満（0.6 mg/kg 体重/日未満、計算値¹）、雌で 6 ppm（0.6 mg/kg 体重/日、計算値）であると考えられた。（参照 4）

¹文献に基づく平均値から求めた検体摂取量（参照 5）。以下同じ。

表3 90日間亜急性毒性試験（ラット）①で認められた毒性所見

| 投与群 | 雄 | 雌 |
|-----------|---|--|
| 125 ppm | <ul style="list-style-type: none"> ・摂餌量減少 ・WBC（リンパ球）減少* ・ナトリウム増加* ・リン減少* ・Chol 減少* ・慢性心筋炎 | <ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制及び摂餌量減少 ・WBC（リンパ球）減少* ・ナトリウム増加* ・リン減少* ・Chol 減少* |
| 25 ppm 以上 | <ul style="list-style-type: none"> ・黄色着色尿* ・肝及び腎重量増加* ・眼窩外涙腺腺上皮細胞空胞化 | <ul style="list-style-type: none"> ・黄色着色尿* ・肝及び腎重量増加* ・門脈周囲性又はび慢性肝細胞空胞化（脂肪化） ・近位曲尿細管上皮空胞化（脂肪化） ・眼窩外涙腺腺上皮細胞空胞化 |
| 6 ppm 以上 | <ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 ・門脈周囲性又はび慢性肝細胞空胞化（脂肪化） | 毒性所見なし |

*：雌雄不明の毒性所見については雌雄両方に記載した。

（2）90日間亜急性毒性試験（ラット）②

ラット（系統、性別及び匹数不明）を用いた混餌（原体：0、0.2、0.4及び4.0 mg/kg 体重/日）投与による90日間亜急性毒性試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表4に示されている。

4.0 mg/kg 体重/日投与群でALT及びASTの低下、0.4 mg/kg 体重/日投与群でASTの低下が観察されたが、低下であることから毒性影響とは考えられなかった。

本試験において4.0 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で門脈周囲性肝細胞空胞化等が認められたので、無毒性量は雌雄とも0.4 mg/kg 体重/日であると考えられた。（参照2～4）

表4 90日間亜急性毒性試験（ラット）②で認められた毒性所見

| 投与群 | 雄 | 雌 |
|------------------|---|---|
| 4.0 mg/kg 体重/日 | <ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制* ・肝及び腎重量増加 ・門脈周囲性肝細胞空胞化 | <ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制* ・肝及び腎重量増加 ・門脈周囲性肝細胞空胞化 |
| 0.4 mg/kg 体重/日以下 | 毒性所見なし | 毒性所見なし |

*：雌雄不明の毒性所見については雌雄両方に記載した。

(3) 90日間亜急性毒性試験（マウス）

マウス（系統及び匹数不明、雌雄）を用いた経口（投与量及び投与方法詳細不明）投与による90日間亜急性毒性試験が実施された。

本試験において、23.4 mg/kg 体重/日以上投与群の雄で臨床症状、体重増加抑制、脾及び腎比重量減少並びに精巣萎縮が、23.2 mg/kg 体重/日以上投与群の雌で臨床症状及び副腎の病理組織学的変化が認められたので、無毒性量は雄で9.5 mg/kg 体重/日、雌で9.6 mg/kg 体重/日であると考えられた。（参照2、3）

(4) 90日間亜急性毒性試験（イヌ）

イヌ（系統及び匹数不明、雌雄）を用いた経口（投与量及び投与方法詳細不明）投与による90日間亜急性毒性試験が実施された。

本試験において、1.2 mg/kg 体重/日以上投与群で体重増加抑制、摂餌量減少、子宮重量減少及び肝病変が認められたので、無毒性量は雌雄とも0.6 mg/kg 体重/日であると考えられた。（参照2、3）

(5) 21日間亜急性経皮毒性試験（ラット）

ラット（系統、性別及び匹数不明）を用いた経皮（原体：0、100、500及び1,000 mg/kg 体重/日、6時間/日、5日/週）投与による21日間亜急性経皮毒性試験が実施された。

500 mg/kg 体重/日以上投与群では、適用部位に落屑が認められたが、組織学的変化はなかった。1,000 mg/kg 体重/日投与群では、ALT及びAST低下が認められたが、毒性影響とは考えられなかった。

本試験において、いずれの投与群でも毒性所見は認められなかったので、無毒性量は本試験の最高用量1,000 mg/kg 体重/日であると考えられた。（参照2～4）

1 1. 慢性毒性試験及び発がん性試験

(1) 1年間慢性毒性試験（ラット）

SDラット（一群雌雄各20匹）を用いた混餌（原体：0、0.2、0.7及び7.0 mg/kg 体重/日）投与による1年間慢性毒性試験が実施された。

本試験において、7.0 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄で体重増加抑制及び摂餌量減少、同群の雄で精巣萎縮、同群の雌で慢性腎症が認められたので、無毒性量は雌雄とも0.7 mg/kg 体重/日であると考えられた。（参照2、3）

(2) 2年間発がん性試験（ラット）

SDラット（一群雌雄各65匹）を用いた混餌（原体：0、0.2、0.7及び7.0 mg/kg 体重/日）投与による2年間発がん性試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表5に示されている。

投与に関連した腫瘍性変化として、7.0 mg/kg 体重/日投与群では、雄で精巣間

細胞腺腫、雌で副腎褐色細胞腫の発生頻度増加が認められた。

本試験において、7.0 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で臨床症状、体重増加抑制等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 0.7 mg/kg 体重/日であると考えられた。
(参照 2、3)

表 5 2 年間発がん性試験（ラット）で認められた毒性所見（非腫瘍性変化）

| 投与群 | 雄 | 雌 |
|---------------------|--|---|
| 7.0 mg/kg 体重/日 | <ul style="list-style-type: none"> ・死亡率上昇 (55.3%) ・臨床症状 (被毛粗剛、円背位、よろめき歩行、立毛、つま先立ち歩行) ・体重増加抑制及び摂餌量減少 ・白内障 ・精囊萎縮 ・精巢絶対及び比重量減少 ・前立腺絶対及び比重量減少 ・精巢変性 (精細管萎縮、精細管鉍質沈着、精巢上体精子形成細胞剥離/脱落、精巢上体精子減少) | <ul style="list-style-type: none"> ・臨床症状 (被毛粗剛、円背位、よろめき歩行、立毛、つま先立ち歩行) ・体重増加抑制及び摂餌量減少 ・白内障 ・睪臓病変 (小葉/腺房細胞萎縮、限局性過形成、限局性好塩基性細胞変化) ・限局性副腎髓質細胞過形成 |
| 0.7 mg/kg 体重/日以下 | 毒性所見なし | 毒性所見なし |

1 2. 生殖発生毒性試験

(1) 2 世代繁殖試験（ラット）

SD ラット（一群雌雄各 30 匹）を用いた混餌（原体：0、0.8、2.5、4 及び 8 mg/kg 体重/日）投与による 2 世代繁殖試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 6 に示されている。

8 mg/kg 体重/日投与群の P 世代の雄で交尾率及び妊孕率が統計学的有意差は認められないが背景対照データの範囲を下回っていた。また、同群では精巢及び精巢上体における精子数減少、精子生産率低下、精子運動率低下、形態異常精子の増加並びに精細管上皮の空胞化又は精巢上体内の細胞残屑等の病理組織学的変化が認められ、精巢、精巢上体及び精巢上体尾部絶対重量が低下した。F₁ 世代では同群で精子運動率の軽度な低下並びに精巢、精巢上体及び精巢上体尾部絶対重量の低下は認められたが、生殖能力に影響は認められなかった。

本試験において、親動物では 2.5 mg/kg 体重/日以上投与群の P 及び F₁ 世代の雄で門脈周囲性肝細胞空胞化が、4 mg/kg 体重/日以上投与群の F₁ 世代の雌で体重増加抑制等が認められ、児動物では 4 mg/kg 体重/日以上投与群の F₁ 及び F₂ 世代で低体重等が認められたので、一般毒性に対する無毒性量は親動物の雄で 0.8 mg/kg 体重/日、雌で 2.5 mg/kg 体重/日、児動物で 2.5 mg/kg 体重/日であると考えられた。また、8 mg/kg 体重/日投与群の P 世代の雄で精子形態変化等が

認められたので、繁殖能に対する無毒性量は 4 mg/kg 体重/日であると考えられた。(参照 2~4)

表 6 2 世代繁殖試験 (ラット) で認められた毒性所見

| 投与群 | | 親 : P、児 : F ₁ | | 親 : F ₁ 、児 : F ₂ | |
|-----|------------------|---|---|---|--|
| | | 雄 | 雌 | 雄 | 雌 |
| 親動物 | 8 mg/kg 体重/日 | <ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制及び摂餌量減少 ・胸腺絶対及び比重量減少 ・胸腺リンパ球減少 ・精巣及び精巣上体精子数減少 ・精子産生率低下 ・精子運動率低下 ・形態異常精子増加 ・精巣、精巣上体及び精巣上体尾部絶対重量減少 ・精細管上皮空胞化、精細管変性、精巣内多核巨細胞、精巣上体内細胞残屑 ・交尾率及び妊孕率低下 | <ul style="list-style-type: none"> ・切迫と殺 (1 例) ・体重増加抑制及び摂餌量減少 ・肝比重量増加 ・胸腺絶対及び比重量減少 ・門脈周囲性肝細胞空胞化 ・胸腺リンパ球減少 | <ul style="list-style-type: none"> ・死亡 (1 例) ・肝絶対及び比重量増加 ・胸腺絶対及び比重量減少 ・精巣、精巣上体及び精巣上体尾部絶対重量減少 ・門脈周囲性肝細胞肥大 ・精子運動率低下 | <ul style="list-style-type: none"> ・死亡 (2 例) ・肝絶対及び比重量増加 ・胸腺絶対及び比重量減少 ・胸腺リンパ球減少 ・全同腹児死亡増加 |
| | 4 mg/kg 体重/日以上 | <ul style="list-style-type: none"> ・肝比重量増加 ・胸腺絶対重量減少 | 4 mg/kg 体重/日以下 毒性所見なし | <ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制及び摂餌量減少 ・肝比重量増加 ・胸腺リンパ球減少 | <ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制及び摂餌量減少 |
| | 2.5 mg/kg 体重/日以上 | <ul style="list-style-type: none"> ・門脈周囲性肝細胞空胞化 | | <ul style="list-style-type: none"> ・門脈周囲性肝細胞空胞化 | |
| | 0.8 mg/kg 体重/日 | 毒性所見なし | | 毒性所見なし | |
| 児動物 | 8 mg/kg 体重/日 | <ul style="list-style-type: none"> ・胸腺絶対重量減少 ・脾比重量減少 | | <ul style="list-style-type: none"> ・生存率低下 ・性成熟遅延 ・胸腺絶対重量減少 ・脾比重量減少 (雌) | |
| | 4 mg/kg 体重/日以上 | <ul style="list-style-type: none"> ・生存率低下 ・低体重 ・脾絶対重量減少 (雌) | | <ul style="list-style-type: none"> ・低体重 | |

| | | |
|-------------------------|--------|--------|
| 2.5 mg/kg 体重/日 以下 | 毒性所見なし | 毒性所見なし |
|-------------------------|--------|--------|

(2) 発生毒性試験 (ラット) ①

ラット (系統及び匹数不明) の妊娠 6~15 日に強制経口 (原体 : 0、0.5、2.2 及び 10 mg/kg 体重/日) 投与して、発生毒性試験が実施された。

本試験において、10 mg/kg 体重/日投与群の母動物で鼻周囲赤色付着物、糞排泄量減少、摂餌量減少、体重増加抑制及び妊娠子宮重量減少が、胎児で低体重及び骨化遅延が認められたので、無毒性量は母動物及び胎児で 2.2 mg/kg 体重/日であると考えられた。催奇形性は認められなかった。(参照 4)

(3) 発生毒性試験 (ラット) ②

ラット (系統及び匹数不明) を用いた発生毒性試験 (投与量及び投与方法の詳細は不明) が実施された。

8.06 mg/kg 体重/日投与群において、母動物で体重増加抑制、摂餌量減少、糞排泄量減少及び鼻周囲赤色付着物が、胎児で低体重及び骨格変異増加が認められたので、無毒性量は母動物及び胎児で 1.77 mg/kg 体重/日であると考えられた。催奇形性は認められなかった。(参照 2、3)

(4) 発生毒性試験 (ウサギ)

ウサギ (系統及び匹数不明) の器官形成期 (投与期間不明) に経口 (投与方法詳細不明) (原体 : 0、0.2、0.4 及び 0.7 mg/kg 体重/日) 投与して発生毒性試験が実施された。

本試験において、母動物では、0.7 mg/kg 体重/日投与群で体重増加抑制及び摂餌量減少が認められ、胎児では、0.4 mg/kg 体重/日以上投与群で奇形 (右肺葉欠損) が認められたので、無毒性量は母動物で 0.4 mg/kg 体重/日、胎児で 0.2 mg/kg 体重/日であると考えられた。(参照 2、3)

1 3. 遺伝毒性試験

アミノエトキシビニルグリシン塩酸塩 (原体) について、細菌を用いた復帰突然変異試験、マウスリンフォーマ TK 試験及びラットを用いた *in vivo* 小核試験が実施された。

試験結果は、表 7 に示されているとおり全て陰性であり、アミノエトキシビニルグリシン塩酸塩に遺伝毒性はないものと考えられた。(参照 2~4)

表 7 遺伝毒性試験概要（原体）

| 試験 | | 対象 | 処理濃度・投与量 | 結果 |
|-----------------|--------------------|-------------------------------|------------------------|----|
| <i>in vitro</i> | 復帰突然変異試験 | <i>Salmonella typhimurium</i> | ~5,000 µg/プレート (+/-S9) | 陰性 |
| | 遺伝子突然変異試験 (TK 遺伝子) | マウスリンフォーマ細胞 (L5178Y) | ~5,000 µg/mL (+/-S9) | 陰性 |
| <i>in vivo</i> | 小核試験 | ラット (骨髄細胞) | ~5,000 mg/kg 体重 (経口投与) | 陰性 |

注) +/- S9 : 代謝活性化系存在下及び非存在下

14. その他の試験

(1) 免疫毒性試験

雌のラットを用いた 28 日間混餌（アミノエトキシビニルグリシン塩酸塩：0、1.25、2.5、5 及び 15 mg/kg 体重/日）投与による免疫毒性試験が実施された。最終投与後、28 日間の回復期間が設けられた。と殺 4 日前にヒツジ赤血球 (SRBC) を接種し、脾臓の IgM 抗体産生細胞数が測定された。

本試験において、15 mg/kg 体重/日投与群で臨床症状（活動性低下、被毛粗剛、低体温及び消瘦）、体重増加抑制、摂餌量減少、食餌効率低下、胸腺絶対及び比重量減少並びに SRBC に対する一次抗体反応の低下が認められたので、無毒性量は 5 mg/kg 体重/日であると考えられた。（参照 2~4）

(2) レポーター遺伝子アッセイ

ヒト型エストロゲン及びアンドロゲン受容体を導入した HeLa 細胞に、0、1、10、100、1,000 及び 10,000 nM の濃度のアミノエトキシビニルグリシン塩酸塩を 37°C で 40 時間処理し、レポーター遺伝子アッセイが実施された。

本試験において、エストロゲン、アンドロゲン又はそれらの阻害剤の有無にかかわらず、いずれの処理濃度においてもレポーター遺伝子活性に変化は認められなかったことから、アミノエトキシビニルグリシンには直接的な性ホルモン様作用はないと考えられた。（参照 2、3）

Ⅲ. 食品健康影響評価

参照に挙げた資料を用いて農薬「アミノエトキシビニルグリシン」の食品健康影響評価を実施した。

食品安全委員会農薬専門調査会は、参照した資料は慢性毒性及び発がん性試験に供した動物種がそれぞれ1種であり、日本における試験要求項目に照らし合わせると安全性評価の資料として不足が認められたが、亜急性毒性試験はラット、マウス及びイヌで実施されており、本剤の評価は可能であると判断した。

¹⁴Cで標識したアミノエトキシビニルグリシン塩酸塩の動物体内運命試験では、ラットに経口投与された本剤の吸収率は投与後48時間で約50%であった。体内では主に肝臓及び脾臓に分布した。回収放射能中の未変化のアミノエトキシビニルグリシン塩酸塩は少量であり、*N*-アセチル化体である代謝物B及び代謝物Cが検出された。主に尿中に排泄された。

¹⁴Cで標識したアミノエトキシビニルグリシン塩酸塩の植物体内運命試験の結果、りんご果実における主要代謝物はBであり、果肉中で最大13.2%TRR(0.50 mg/kg)検出された。

各種毒性試験結果から、アミノエトキシビニルグリシン塩酸塩投与による影響は、主に肝臓(門脈周囲性肝細胞空胞化等)及び精巣(萎縮等)に認められた。遺伝毒性は認められなかった。

発がん性試験において、雄ラットで精巣間細胞腺腫、雌ラットで副腎褐色細胞腫の発生頻度増加が高用量群に認められたが、発生機序は遺伝毒性メカニズムとは考え難く、本剤の評価に当たり閾値を設定することは可能であると考えられた。

ラットを用いた繁殖試験では親動物の雄に精子運動能の低下等が認められた。

発生毒性試験において、ウサギで奇形(肺葉欠損)が認められた。ラットにおいては催奇形性は認められなかった。

植物体内運命試験の結果、10%TRRを超える代謝物としてBが認められたが、これはラットにおいても検出される代謝物であったことから、農産物中の暴露評価対象物質をアミノエトキシビニルグリシン塩酸塩(親化合物のみ)と設定した。

各試験における無毒性量等は表8に示されている。

ラットを用いた90日間亜急性毒性試験①の雄において、無毒性量が設定できなかった(0.6 mg/kg 体重未満)が、より低用量まで実施された90日間亜急性毒性試験②では0.4 mg/kg 体重/日の無毒性量が得られていることから、アミノエトキシビニルグリシン塩酸塩のラットにおける無毒性量は0.4 mg/kg 体重/日であると考えられた。

食品安全委員会農薬専門調査会は、各試験で得られた無毒性量のうち最小値が、ウサギを用いた発生毒性試験における0.2 mg/kg 体重/日であったことから、これを根拠とし、慢性毒性及び発がん性試験に供した動物種が各1種類であったことを考慮して、安全係数1,000(種差:10、個体差:10、慢性毒性及び発がん性試験の動物種の不足による追加係数:10)で除した0.0002 mg/kg 体重/日を一日摂取許容

量 (ADI) と設定した。

| | |
|--------------|-------------------|
| ADI | 0.0002 mg/kg 体重/日 |
| (ADI 設定根拠資料) | 発生毒性試験 |
| (動物種) | ウサギ |
| (期間) | 器官形成期 |
| (投与方法) | 経口 |
| (無毒性量) | 0.2 mg/kg 体重/日 |
| (安全係数) | 1,000 |

暴露量については、当評価結果を踏まえて暫定基準値の見直しを行う際に確認することとする。

表 8 各試験における無毒性量の比較

| 動物種 | 試験 | 投与量 (mg/kg 体重/日) | 無毒性量 (mg/kg 体重/日) ¹⁾ | | |
|-------------------|--------------------------|--|--|--|---------------------------------------|
| | | | 米国 | 豪州 ²⁾ | 食品安全委員会 農薬専門調査会 |
| ラット | 90日間 亜急性 毒性試験 ① | 0、6、25、125ppm | 雄：9.2 雌：2.2 | — | 雄：— 雌：0.6 |
| | | 0、0.6、25、125 (計算値) | 雄：毒性所見なし 雌：体重増加抑制、 摂餌量減少、食餌効 率低下、腎及び肝に おける可逆的変化 の増強及び発生頻 度増加、肝退色 | 雄：肝細胞空胞化 | 雄：体重増加抑制 及び肝細胞空胞化 雌：肝細胞空胞化 等 |
| | 90日間 亜急性 毒性試験 ② | 0、0.2、0.4、4.0 | 雌雄：0.4 雌雄：門脈周囲性肝 細胞空胞化 | 雌雄：0.2 雌雄：AST 低下 | 雌雄：0.4 雌雄：門脈周囲性 肝細胞空胞化等 |
| | 1年間 慢性毒性 試験 | 0、0.2、0.7、7.0 | 雌雄：0.7 雄：体重増加抑制、 摂餌量減少及び精 巢萎縮 雌：体重増加抑制、 摂餌量減少及び慢 性腎症 | / | 雌雄：0.7 雌雄：体重増加抑 制等 |
| 2年間 発がん性 試験 | 0、0.2、0.7、7.0 | 0.7 雌雄：体重増加抑 制、摂餌量減少等 (雄で精巣間細胞 腺腫増加、雌で副腎 褐色細胞腫増加) | / | 雌雄：0.7 雌雄：臨床症状、 体重増加抑制等 (雄で精巣間細胞 腺腫増加、雌で副 腎褐色細胞腫発生 頻度増加) | |

| 動物種 | 試験 | 投与量 (mg/kg 体重/日) | 無毒性量 (mg/kg 体重/日) ¹⁾ | | |
|-----|---------------------|---|---|---|---|
| | | | 米国 | 豪州 ²⁾ | 食品安全委員会 農薬専門調査会 |
| マウス | 2世代 繁殖試験 | 0、0.8、2.5、4.0、8.0 | 親動物 雄：0.8 雌：2.5 児動物：2.5 繁殖能：4 親動物 雄：体重増加抑制及 び門脈周囲性肝細胞 空胞化 雌：体重増加抑制及 び摂餌量減少 児動物：生存率低下 及び発育遅延 繁殖能：精巣重量減 少、精子形態変化及 び精巣の病理組織 学的変化 | 親動物：－ 児動物：0.8 繁殖能：2.5 親動物 雄：門脈周囲性肝 細胞空胞化及び 腎重量増加 雌：腎重量増加 児動物：生存率低 下及び低体重 繁殖能：全同腹児 死亡増加 | 親動物 雄：0.8 雌：2.5 児動物：2.5 繁殖能：4 親動物 雄：門脈周囲性肝 細胞空胞化 雌：体重増加抑制 等 児動物：低体重等 繁殖能：精子形態 変化等 |
| | 発生毒性 試験① | 0、0.5、2.2、10 | / | 母動物：2.2 胎児：2.2 母動物：体重増加 抑制等 胎児：低体重及び 骨化遅延 (催奇形性は認め られない) | 母動物：2.2 胎児：2.2 母動物：体重増加 抑制等 胎児：低体重及び 骨化遅延 (催奇形性は認め られない) |
| | 発生毒性 試験② | 用量不明 (最小毒性量： 母動物：8.06 胎児：8.06) | 母動物：1.77 胎児：1.77 母動物：体重増加抑 制、摂餌量減少等 胎児：低体重及び骨 格変異 | / | 母動物：1.77 胎児：1.77 母動物：体重増加 抑制、摂餌量減少 等 胎児：低体重及び 骨格変異 |
| | 90日間 亜急性 毒性試験 | 用量不明 (最小毒性量 雄：23.4 雌：23.2) | 雄：9.5 雌：9.6 雄：臨床症状、体重 増加抑制等 雌：臨床症状及び副 腎の病理組織学的 変化 | / | 雄：9.5 雌：9.6 雄：臨床症状、体 重増加抑制等 雌：臨床症状及び 副腎の病理組織学 的变化 |

| 動物種 | 試験 | 投与量 (mg/kg 体重/日) | 無毒性量 (mg/kg 体重/日) ¹⁾ | | |
|-------------------|---------------------|-------------------------|---|------------------------------------|--|
| | | | 米国 | 豪州 ²⁾ | 食品安全委員会 農薬専門調査会 |
| ウサギ | 発生毒性 試験 | 0、0.2、0.4、0.7 | 母動物：0.4 胎児：0.2 母動物：体重増加抑制 及び摂餌量減少 胎児：右肺葉欠損 | | 母動物：0.4 胎児：0.2 母動物：体重増加 抑制及び摂餌量減 少 胎児：右肺葉欠損 |
| イヌ | 90日間 亜急性 毒性試験 | 用量不明 (最小毒性量：1.2) | 雌雄：0.6 体重増加抑制、摂餌 量減少、子宮重量減 少及び肝病変 | | 雌雄：0.6 体重増加抑制、摂 餌量減少、子宮重 量減少及び肝病変 |
| ADI (cRfD) | | | NOAEL：0.8 UF：100 cRfD：0.008 NOAEL：0.7 UF：1,000 Cancer RfD： 0.0007 | NOEL：0.2 SF：1,000 ADI：0.0002 | NOAEL：0.2 SF：1,000 ADI：0.0002 |
| ADI (cRfD) 設定根拠資料 | | | ラット2世代 繁殖試験 (ラット2年間発 がん性試験) | ラット90日間 亜急性毒性 試験 | ウサギ発生毒性 試験 |

/：試験記載なし。

－：無毒性量は設定できなかった。

NOAEL：無毒性量 NOEL：無影響量 LOAEL：最小毒性量 LOEL：最小影響量

SF：安全係数 UF：不確実係数 ADI：一日摂取許容量 cRfD：慢性参照用量

¹⁾：無毒性量欄には、最小毒性量で認められた主な毒性所見を記した。

²⁾：豪州では全て無影響量が示されている。

<別紙 1：代謝物/分解物略称>

| 記号 | 名称 (略称) | 化学名 |
|----|------------------------|-----|
| B | terminal-N-acetyl-AVG | - |
| C | α -N-acetyl-AVG | - |

<別紙 2 : 検査値等略称>

| 略称 | 名称 |
|------------------|--|
| ACC | 1-アミノシクロプロパンカルボン酸 |
| ALT | アラニンアミノトランスフェラーゼ [=グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ (GPT)] |
| AST | アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ [=グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ (GOT))] |
| Chol | コレステロール |
| IgM | イムノグロブリン M |
| LC ₅₀ | 半数致死濃度 |
| LD ₅₀ | 半数致死量 |
| SRBC | ヒツジ赤血球 |
| TAR | 総投与 (処理) 放射能 |
| TRR | 総残留放射能 |
| WBC | 白血球数 |

<参照>

- 1 食品、添加物等の規格基準（昭和 34 年厚生省告示第 370 号）の一部を改正する件（平成 17 年 11 月 29 日付、厚生労働省告示第 499 号）
- 2 US EPA : Federal Register / Vol. 69, No. 32 / February 18, 2004
- 3 US EPA : Aviglycine HCL : Risk Assessment for a Petition for an Exemption for the Requirement of a Tolerance for Aviglycine HCL on Walnuts. (2005)
- 4 Australia APVMA : Residues Monograph and Toxicology Evaluation Reports for Aminoethoxyvinylglycine.(2007)
- 5 INTERNATIONAL PROGRAMME ON CHEMICAL SAFETY : Environmental Health Criteria 104 : Principles for the Toxicological Assessment of Pesticide Residues in Food (1990)
- 6 食品健康影響評価について（平成 20 年 3 月 11 日付け厚生労働省発食安第 0311002 号）
- 7 Australian Embassy : Documentation in support of Australian MRLs - Aminoethoxyvinylglycine